

Экспрессия мРНК гена *BRCA1* в опухолях молочной железы как предиктор ответа на неоадъювантную химиотерапию

М.М. Цыганов, М.К. Ибрагимова, И.В. Дерюшева, П.В. Казанцева, Е.Ю. Гарбуков,
Е.М. Слонимская, Н.В. Литвяков

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Матвей Михайлович Цыганов TsyganovMM@yandex.ru

Введение. Большинство современных исследований ограничены изучением лишь герминальных мутаций гена *BRCA1* (чаще всего 5382insC), а работ, характеризующих различные соматические изменения гена *BRCA1* в опухоли, в частности экспрессию этого гена и ее связь с эффектом химиотерапии, очень мало. С учетом данных о связи наличия наследственной мутации *BRCA1* с высокой эффективностью препаратов платины можно предположить, что экспрессия гена *BRCA1* также будет ассоциирована с высокой чувствительностью новообразования к препаратам платины.

Цель исследования — оценить связь экспрессии гена *BRCA1* в опухоли молочной железы с эффективностью неоадъювантной химиотерапии (НХТ).

Материалы и методы. В исследование включены данные 105 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака молочной железы (РМЖ) стадии T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB). Оценена начальная экспрессия гена *BRCA1* в опухолевом материале. Из биопсийного материала опухолевой ткани молочной железы выделяли РНК. Уровень экспрессии гена *BRCA1* оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Результаты. В результате проведенного исследования оценена экспрессия гена *BRCA1* в ткани РМЖ. Выявлена слабая корреляция данного параметра с клинико-морфологическими характеристиками пациентов и параметрами опухолевого процесса. Установлено, что объективный ответ на НХТ сопряжен с высоким уровнем *BRCA1* при применении таксотера в монорегиме ($p = 0,03$) и при схеме САХ (циклофосфан, доксорубин, кселода) ($p = 0,05$). Тем не менее показано, что вне зависимости от применяемой схемы и количества курсов в общей группе больных РМЖ, получающих НХТ, высокая ($>1,5$) экспрессия исследуемого гена в первичной опухоли в 70 % случаев обуславливает отсутствие объективного ответа на лечение по сравнению с низким ($<0,3$) уровнем (тест Фишера; $p = 0,03$).

Заключение. Данные об экспрессии гена *BRCA1* до лечения могут являться предиктивным маркером эффективности НХТ у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессия генов, *BRCA1*, неоадъювантная химиотерапия, эффективность химиотерапии

Для цитирования: Цыганов М.М., Ибрагимова М.К., Дерюшева И.В. и др. Экспрессия мРНК гена *BRCA1* в опухолях молочной железы как предиктор ответа на неоадъювантную химиотерапию. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(1):53–9.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-53-59

BRCA1 mRNA expression levels as an predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

M.M. Tsyganov, M.K. Ibragimova, I.V. Deryusheva, P.V. Kazantseva, E.Yu. Garbukov, E.M. Slonimskaya, N.V. Litviakov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences;
5 Kooperativnyy Lane, Tomsk 634009, Russia

Background. Most modern studies are limited to the study of only germline mutations of the *BRCA1* gene (most often 5382insC). And there are very few works that characterize the different somatic changes in the *BRCA1* gene in the tumor, in particular the expression of this gene and its relation to the effect of chemotherapy. Given the linkage of the hereditary *BRCA1* mutation with the high efficacy of platinum drugs, it can be assumed that the expression of the *BRCA1* gene will be associated with a high sensitivity of the neoplasm to platinum drugs as well.

Objective: study of the relationship of *BRCA1* gene expression to the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast tumors.

Materials and methods. Study included 105 patients with breast cancer T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB stage). The diagnosis of breast cancer was verified morphologically. The initial expression of *BRCA1* was evaluated in the tumor material. RNA was extracted from biopsy specimens of breast tumor tissue. Expression profiling of the *BRCA1* gene was carried out using quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. Expression of the *BRCA1* gene was evaluated as a result of the study. There was shown its weak correlation with clinico-morphological parameters of patients with breast cancer and parameters of the tumor process. It has been established that an objective response to NAC is associated with a high level of *BRCA1* when taxotere is used in monoregime ($p = 0.03$) and in the CAX (cyclophosphamide, doxorubicin, xeloda) scheme ($p = 0.05$). Nevertheless, it was shown that, regardless of the regimen used and the number of another NAC courses, high expression of the gene being studied (more than 1.5) in the primary tumor in 70 % of cases generally results in a lack of an objective response to treatment, compared with a low level (less than 0.3) (Fisher test; $p = 0.03$).

Conclusion. The obtained data on the relationship of expression of the *BRCA1* gene before treatment may be a predictive marker of the efficacy of NAC in patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, genes expression, *BRCA1*, neoadjuvant chemotherapy, chemotherapy efficacy

For citation: Tsyganov M. M., Ibragimova M. K., Deryusheva I. V. et al. *BRCA1* mRNA expression levels as an predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(1):53–9.

Введение

Ген *BRCA1* расположен на длинном плече хромосомы 17 (17q21.31) и кодирует ядерный фосфобелок, который участвует в репарации ДНК и регуляции клеточного цикла (PubMed; OMIM 113705).

Это первый ген, для которого определено явное участие в этиологии семейного рака молочной железы (PMЖ) [1]. Герминальная мутация гена *BRCA1* также увеличивает риск развития рака шейки и тела матки, поджелудочной железы и толстой кишки [2]. В 1994 г. была впервые выявлена герминальная мутация *BRCA1*5382insC в экзоне 20 и показана ее сопряженность с высоким риском развития наследственного PMЖ и рака яичников [3]. Это наиболее распространенная мутация гена *BRCA1*, которая составляет 80 % мутаций данного гена и 60 % от общего объема мутаций в генах *BRCA1/2* для славянского населения [4]. Показано, что больные PMЖ с наличием данной мутации *BRCA1* особенно чувствительны к неoadъювантной химиотерапии (НХТ) с использованием препаратов платины [5, 6]. Это объясняется тем, что продукт гена-супрессора *BRCA1* входит в репарационный комплекс, обладающий высокой чувствительностью к повреждению ДНК. При возникновении генетических дефектов в работе белков комплекса нарушается процесс репарации ДНК и мутантные клетки, как правило, погибают. Этим объясняется тот факт, что генетические дефекты в белках системы репарации двунитевых разрывов ДНК, и в частности мутации в гене *BRCA1*, сопровождаются резким повышением чувствительности клеток к генотоксическим агентам, в том числе к препаратам платины [7, 8]. При этом современные исследования, как правило, ограничены изучением лишь герминальных мутаций, и имеется очень мало работ, характеризующих различные соматические изменения интактного гена *BRCA1* в опухоли молочной железы, в частности его экспрессию, что может играть немаловажную роль в выборе дальнейшей тактики лечения пациентов.

Цель исследования — изучение связи экспрессии гена *BRCA1* в опухоли молочной железы с эффективностью НХТ.

Материалы и методы

В исследование включены 105 больных с морфологически верифицированным диагнозом PMЖ стадии T1–4N0–3M0 (IIA–IIIB) в возрасте 26–68 лет (средний возраст $47,7 \pm 0,9$ года) (табл. 1). В соответствии с Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast (April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania) [9] все больные получали 2–6 курсов НХТ

по схемам FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфан), САХ (циклофосфан, доксорубин, кселода), САР (циклофосфан, цисплатин) и монотерапию таксотером. Через 3–5 нед после НХТ выполняли операцию в объеме радикальной мастэктомии, радикальной резекции или секторальной резекции, затем больным проводили 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, лучевую терапию и/или гормональное лечение назначали по показаниям. Исследование выполняли в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (модифицированной в 1975 и 1983 гг.), получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 1 от 14.01.2013). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на исследование и проведение лечения.

В качестве исследуемого материала использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем ультразвукового исследования. Образцы опухоли помещали в раствор RNAlater (Ambion, США) и сохраняли при температуре –80 °С (после 24-часовой инкубации при температуре +4 °С) для дальнейшего выделения РНК и ДНК. Все пациенты не имели герминальных мутаций гена *BRCA1*.

Выделение РНК. Тотальная РНК была выделена из 105 образцов опухоли до лечения с использованием набора RNeasy mini kit Plus, содержащего ДНКазу I (Qiagen, Германия), с добавлением в раствор РНК-ингибитора РНКаз Ribolock (Fermentas, Литва). Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) (125–210 нг/мкл; $A_{260}/A_{280} = 1,85–1,95$; $A_{260}/A_{230} = 1,80–2,00$). RIN составил 6,6–8,0. Для получения комплементарной ДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Литва) со случайными гексануклеотидами.

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР). Уровень экспрессии гена *BRCA1* (PubMed NM_007294.3) оценивали с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan (Forward primer 5'-acagctgtgtggtgcttctgtg-3'; Reverse primer 5'-cattgtcctctgtccaggcatc-3'; Probe FAM-5'-catcattcaccttggcacaggtgt-3'-BHQ1; Amplicon 107 bp) на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Австралия). ПЦР ставили в 3 репликах в объеме 15 мкл, содержащем 250 мкМ dNTPs (Sibenzyme, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров, 200 нМ зонда, 2,5 мМ MgCl₂, 19 SE буфера (67 мМ Tris-HCl pH 8,8 при 25 °С,

Таблица 1. Клинико-морфологические параметры обследованных больных раком молочной железы

Table 1. Clinical and morphological parameters of the examined patients with breast cancer

Параметр Parameter	n	%
Возраст, лет: Age, years:		
≤45	38	36,2
>45	67	63,8
Менструальный статус: Menstrual status:		
пременопауза premenopause	37	35,2
постменопауза postmenopause	68	64,8
Гистологический тип: Histological type:		
инвазивный протоковый рак invasive ductal carcinoma	90	85,7
инвазивный дольковый рак invasive lobular carcinoma	7	6,7
медулярный рак medullary carcinoma	5	4,8
другие типы other types	3	2,9
Размер опухоли: Tumor size:		
T1	14	13,3
T2	76	72,4
T3	6	5,7
T4	9	8,6
Лимфогенное метастазирование: Lymphatic metastasis:		
N0	42	40,0
N1	45	42,9
N2	8	7,6
N3	10	9,5
Рецепторы эстрогена: Estrogen receptors:		
+	72	68,6
–	33	31,4
Рецепторы прогестерона: Progesterone receptors:		
+	69	65,7
–	36	34,3
Рецепторы эпидермального фактора роста HER2: HER2 epidermal growth factor receptors:		
0/+	84	80,0
++	12	11,4
+++	9	8,6
Молекулярный подтип: Molecular subtype:		
люминальный В luminal B	79	75,2
трижды негативный triple negative	15	14,3
HER2-положительный HER2-positive	11	10,5

Гистологическая форма: Histological subtype:		
уницентрическая unicentric	73	69,5
мультицентрическая multicentric	32	30,5
Схема неoadъювантной химиотерапии: Neoadjuvant chemotherapy scheme:		
CAX	25	23,8
FAC	44	41,9
таксотер taxotere	26	24,8
CAP	10	9,5
Ответ на неoadъювантную химиотерапию: Response to neoadjuvant chemotherapy:		
прогрессирование progression	18	17,1
стабилизация stabilization	25	23,8
частичная регрессия partial regression	50	47,6
полная регрессия full regression	12	11,4

16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Tween-20), 2,5 ед. HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) и 50 нг комплементарной ДНК. Двухшаговая программа амплификации включала: 1 цикл (предварительная денатурация) – 94 °С, 10 мин; 40 циклов: 1-й шаг – 94 °С, 10 с и 2-й шаг – 60 °С, 20 с. В качестве референсных использовали 2 гена: *GAPDH* (glyceraldehydes-3-phosphatedehydrogenase) и *ACTB* (actin beta). Уровень экспрессии гена *BRCA1* нормализовали по отношению к экспрессии референсных генов и измеряли в условных единицах. Относительную экспрессию оценивали с помощью метода M. W. Pfaffl [10]. В качестве калибратора использовали пулированную от 10 пациентов РНК, выделенную из морфологически нормальной ткани молочной железы, полученной во время операции от больных, которым не проводили НХТ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами применяли критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Сравнение частот по качественным данным анализировали с помощью двустороннего критерия Фишера (<http://vassarstats.net/odds2x2.html>).

Результаты

На первом этапе нашего исследования мы оценили начальный уровень экспрессии гена *BRCA1*. Среднее значение его экспрессии до лечения составило 0,93 ± 0,08. В табл. 2 представлены данные о связи экспрессии гена *BRCA1* с основными клинико-морфологическими параметрами.

Таблица 2. Связь экспрессии гена *BRCA1* с основными клинико-морфологическими параметрами пациентов

Table 2. Relationship between *BRCA1* gene expression and the patients' main clinical and morphological parameters

Параметр Parameter	Экспрессия до лечения Expression prior to treatment	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years:		
≤45	0,80 ± 0,17	0,92
>45	0,90 ± 0,15	
Менструальный статус: Menstrual status:		
пременопауза premenopause	0,79 ± 0,13	0,35
постменопауза postmenopause	0,97 ± 0,20	
Размер опухоли: Tumor size:		
T1–2	0,87 ± 0,12	0,73
T3–4	0,87 ± 0,28	
Лимфогенное метастазирование: Lymphatic metastasis:		
N0	0,97 ± 0,24	0,82
N1–3	0,80 ± 0,11	
Молекулярный подтип: Molecular subtype:		
люминальный В luminal B	1,04 ± 0,16	0,03
трижды негативный triple negative	0,56 ± 0,09	
HER2-положительный HER2-positive	0,41 ± 0,17	
Гистологическая форма: Histological subtype:		
уницентрическая unicentric	0,80 ± 0,15	0,40
мультицентрическая multicentric	0,98 ± 0,17	

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Note. Bold type has statistically significant results.

В результате анализа установлено, что экспрессия изучаемого гена слабо коррелирует с основными клинико-морфологическими параметрами. Статистически значимые различия были выявлены лишь для HER2-положительного молекулярного подтипа РМЖ (см. табл. 2).

Поскольку при изучении гена *BRCA1* важным является учет схемы НХТ, мы оценили связь начального уровня экспрессии исследуемого гена в зависимости от эффективности НХТ в общей группе больных, а также при разных схемах химиотерапии (см. рисунок).

Оценка связи экспрессии исследуемого гена с эффективностью НХТ показала, что статистически достоверные различия между группами с наличием объективного ответа на НХТ и без такового характерны

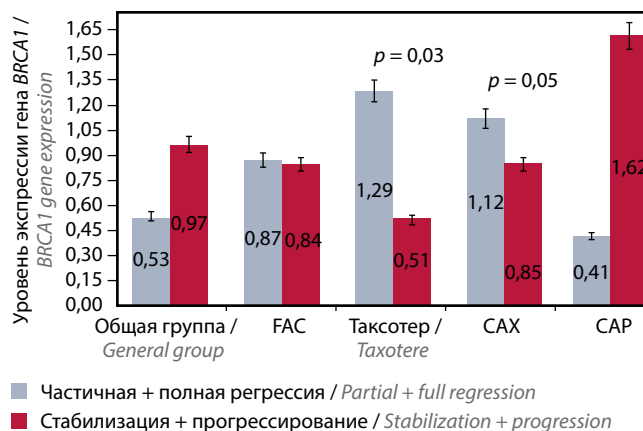
для группы больных со схемой САХ ($p = 0,05$) и для пациентов, пролеченных таксотером в монорежиме ($p = 0,03$) (см. рисунок). В обоих случаях уровень экспрессии исследуемого гена выше в группе пациентов с наличием объективного ответа на НХТ. Обращают на себя внимание показатели сопоставления экспрессии гена *BRCA1* и ответа на НХТ в группе САР, однако группа пациентов с данной схемой включала всего 10 лиц, из которых только у 2 больных наблюдалось отсутствие ответа на НХТ, и статистически значимых различий не выявлено (из-за эффекта малых выборок).

Важно отметить, что экспрессия мРНК является вариабельной величиной. Таким образом, для более точного определения связи экспрессии исследуемого гена с эффективностью НХТ с помощью статистического анализа уровень экспрессии *BRCA1* был разделен на тертили (табл. 3). Для гена *BRCA1* нижний и верхний тертили составили 0,3 и 1,5 соответственно. В итоге были сформированы 3 группы пациентов: 1-я – с экспрессией *BRCA1* <0,3; 2-я – с экспрессией 0,3–1,5; 3-я – с экспрессией >1,5.

Высокая (>1,5) экспрессия исследуемого гена в общей группе опухолей молочной железы в 70 % случаев (19 из 27) обуславливает отсутствие объективного ответа на лечение по сравнению с низким (<0,3) уровнем экспрессии (тест Фишера; $p = 0,03$) (см. табл. 3).

Обсуждение

Несмотря на то, что ген *BRCA1* хорошо изучен при РМЖ, данных по сопоставлению его экспрессии с клиническими показателями явно недостаточно. В недавнем исследовании российских коллег на нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта была показана связь экспрессии *BRCA1* с прогнозом заболевания. Авторы установили, что низкая (<2,0) экспрессия этого гена сопряжена с более высокими показателями безрецидивной ($p < 0,05$) и общей ($p = 0,12$)



Связь начального уровня экспрессии гена *BRCA1* в опухоли молочной железы с эффективностью неoadъювантной химиотерапии в общей группе больных и при разных схемах лечения

Relationship between the baseline level of *BRCA1* gene expression in breast tumor and the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the complete patient group and for different treatment schemes

Таблица 3. Ответ на неоадьювантную химиотерапию в зависимости от групп экспрессии гена *BRCA1* в общей группе пациентов и при разных схемах
 Table 3. Response to neoadjuvant chemotherapy depending on the *BRCA1* gene expression group in the complete patient group and for different treatment schemes

Группа пациентов Patient group	Уровень экспрессии гена <i>BRCA1</i> <i>BRCA1</i> gene expression level	n	Эффективность неоадьювантной химиотерапии, n (%) Neoadjuvant chemotherapy effectiveness, n (%)		p		
			частичная + полная регрессия partial + full regression	стабилизация + прогрессирование stabilization + progression	группа 1/2 group 1/2	группа 1/3 group 1/3	группа 2/3 group 2/3
Общая Complete	<0,3	29	17 (59)	12 (41)	0,09	0,03	0,61
	0,3–1,5	49	31 (63)	18 (37)			
	>1,5	27	8 (30)	19 (70)			
СAX	<0,3	7	2 (29)	5 (71)	0,36	0,10	0,31
	0,3–1,5	11	6 (55)	5 (45)			
	>1,5	7	6 (86)	1 (14)			
FAC	<0,3	11	4 (36)	7 (64)	0,27	1	0,44
	0,3–1,5	24	15 (62)	9 (38)			
	>1,5	9	4 (44)	5 (56)			
Таксотер Taxotere	<0,3	6	2 (33)	4 (67)	0,33	0,08	0,31
	0,3–1,5	11	7 (64)	4 (36)			
	>1,5	9	8 (89)	1 (11)			
CAP	<0,3	5	4 (80)	1 (20)	1	1	0,39
	0,3–1,5	3	3 (100)	0 (0)			
	>1,5	2	1 (50)	1 (50)			

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.
Note. Bold type has statistically significant results.

выживаемости по сравнению с группой больных, у которых экспрессия *BRCA1* была выше 2,0 [7]. В другом исследовании продемонстрировано, что отсутствие экспрессии *BRCA1* является независимым предиктором низких показателей безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов [11]. Результаты исследования экспрессии белка *BRCA1* при РМЖ коррелируют с плохим прогнозом и агрессивным течением заболевания [12]. Полученные нами результаты для антрациклинсодержащих схем согласуются с данными литературы. Так, С. Егава и соавт. установили, что повышенная экспрессия мРНК гена *BRCA1* связана с благоприятным ответом на антрациклинсодержащую схему НХТ при РМЖ [13]. Показано, что среднее значение экспрессии у пациентов без ответа на НХТ оказалось статистически достоверно ниже, чем у больных с объективным ответом на лечение ($p < 0,05$). Кроме этого, авторы установили, что частота ответа на проведенную химиотерапию для опухолей с высоким уровнем мРНК гена *BRCA1* достоверно выше ($p < 0,05$), чем для опухолей с низким уровнем мРНК *BRCA1* (65 % против 32 %).

Уменьшение экспрессии гена *BRCA1* в клеточных линиях РМЖ повышает чувствительность к цисплатину, но приводит к резистентности к паклитакселу и винорелбину [14]. Это можно объяснить тем, что индукция

экспрессии гена *BRCA1* после воздействия паклитаксела ведет к активации контрольной точки митоза (т. е. остановке деления клетки) и последующей клеточной гибели [15, 16]. При этом дефицит продукта гена *BRCA1*, наоборот, приводит к тому, что апоптоз опухолевых клеток под действием таксанов не индуцируется.

В последнее время набирает оборот изучение транскрипционного нуклеарного фактора κB (NF- κB), фактора транскрипции, отвечающего за адаптивные реакции клеток, в частности в ответ на повреждение ДНК. В недавнем исследовании показано, что NF- κB участвует в опосредованной резистентности опухолевых клеток (с диким типом *BRCA1*) к ДНК-повреждающим агентам [17]. Установлено, что у *BRCA1*-дефицитных опухолевых клеток, не способных к репарации ДНК, наблюдается высокая экспрессия NF- κB . Это приводит к ингибированию процессов апоптоза и возникновению химиорезистентности [18].

Заключение

Таким образом, несмотря на хорошую изученность гена *BRCA1* при РМЖ, данные о его связи с клиническими параметрами не всегда однозначны, а утверждения о клинической значимости его функциональных нарушений до сих пор остаются весьма спорными. Результаты нашего исследования показали, что низкая

экспрессия *BRCA1* связана с хорошим ответом на НХТ при схеме САХ и при применении таксотера, что, казалось бы, противоречит многим данным литературы. Однако с учетом результатов, полученных авторами для NF-κB, можно предположить, что именно комплекс-

ный подход в изучении вопроса влияния *BRCA1* на эффект лечения поможет выявить новые маркеры эффективности НХТ. Это подтверждает несомненную актуальность исследования, но требует дальнейшего детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnson N., Fletcher O., Palles C. et al. Counting potentially functional variants in *BRCA1*, *BRCA2* and *ATM* predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 2007;16(9):1051–7. DOI: 10.1093/hmg/ddm050. PMID: 17341484.
- Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the *BRCA1/2* Ashkenazi founder mutations. *J Med Genet* 2007;44(7):467–71. DOI: 10.1136/jmg.2006.048173. PMID: 17307836.
- Simard J., Tonin P., Durocher F. et al. Common origins of *BRCA1* mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. *Nat Genet* 1994;8(4):392–8. DOI: 10.1038/ng1294-392. PMID: 7894492.
- Palmero E.I., Alemar B., Schuler-Faccini L. et al. Screening for germline *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* and *CHEK2* mutations in families at-risk for hereditary breast cancer identified in a population-based study from Southern Brazil. *Genet Mol Biol* 2016;39(2):210–22. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0363. PMID: 27223485.
- Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):401–5. DOI: 10.1007/s10549-014-3100-x. PMID: 25129345.
- Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al. Pathologic complete response rates in young women with *BRCA1*-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(3):375–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7019. PMID: 20008645.
- Гафтон И.Г., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.В. и др. Экспрессия гена *BRCA1* при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. *Сибирский онкологический журнал* 2014;16(4):11–5. [Gafton I.G., Imyanitov E.N., Semiglazov V.V. et al. *BRCA1* gene expression in endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;16(4):11–5. (In Russ.)].
- Imyanitov E.N., Moiseyenko V.M. Drug therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2011;9(1):5. DOI: 10.1186/1897-4287-9-5. PMID: 21819606.
- Schwartz G.F., Hortobagyi G.N. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26–28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Breast J* 2004;10(4):273–94.
- Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2001;29(9):e45. PMID: 11328886.
- Kurebayashi J., Yamamoto Y., Kurosumi M. et al. Loss of *BRCA1* expression may predict shorter time-to-progression in metastatic breast cancer patients treated with taxanes. *Anticancer Res* 2006;26(1):695–701. PMID: 16739340.
- Mahmoud A.M., Macias V., Al-Alem U. et al. *BRCA1* protein expression and subcellular localization in primary breast cancer: automated digital microscopy analysis of tissue microarrays. *PLoS One* 2017;12(9):e0184385. DOI: 10.1371/journal.pone.0184385. PMID: 28863181.
- Egawa C., Motomura K., Miyoshi Y. et al. Increased expression of *BRCA1* mRNA predicts favorable response to anthracycline-containing chemotherapy in breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78(1):45–50. PMID: 12611456.
- Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y.J. Inhibition of *BRCA1* leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 2001;20(45):6597–606. DOI: 10.1038/sj.onc.1204812. PMID: 11641785.
- Mullan P.B., Quinn J.E., Gilmore P.M. et al. *BRCA1* and *GADD45* mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene* 2001;20(43):6123–31. DOI: 10.1038/sj.onc.1204712. PMID: 11593420.
- Quinn J.E., Kennedy R.D., Mullan P.B. et al. *BRCA1* functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003;63(19):6221–8. PMID: 14559807.
- Harte M.T., Gorski J.J., Savage K.I. et al. NF-κB is a critical mediator of *BRCA1*-induced chemoresistance. *Oncogene* 2014;33(1):713–23. DOI: 10.1038/nc.2013.10. PMID: 23435429.
- Sau A., Lau R., Cabrita M.A. et al. Persistent activation of NF-κB in *BRCA1*-deficient mammary progenitors drives aberrant proliferation and accumulation of DNA damage. *Cell Stem Cell* 2016;19(1):52–65. DOI: 10.1016/j.stem.2016.05.003. PMID: 27292187.

Вклад авторов

М.М. Цыганов: написание текста рукописи;

М.К. Ибрагимова, И.В. Дерюшева: анализ полученных данных;

П.В. Казанцева: получение данных для анализа;

Е.Ю. Гарбуков: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

Е.М. Слонимская, Н.В. Литвяков: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

M.M. Tsyganov: article writing;

M.K. Ibragimova, I.V. Deryusheva: analysis of the obtained data;

P.V. Kazantseva: obtaining data for analysis;

E. Yu. Garbukov: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
E. M. Slonimskaya, N. V. Litviakov: developing the research design.

ORCID авторов

М. М. Цыганов: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
М. К. Ибрагимова: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
И. В. Дерюшева: <https://orcid.org/0000-0002-9568-3371>
П. В. Казанцева: <https://orcid.org/0000-0002-2953-0350>
Е. Ю. Гарбуков: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>
Е. М. Слонимская: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>
Н. В. Литвяков: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

ORCID of authors

M. M. Tsyganov: <https://orcid.org/0000-0001-7419-4512>
M. K. Ibragimova: <https://orcid.org/0000-0001-8815-2786>
I. V. Deryusheva: <https://orcid.org/0000-0002-9568-3371>
P. V. Kazantseva: <https://orcid.org/0000-0002-2953-0350>
E. Yu. Garbukov: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>
E. M. Slonimskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>
N. V. Litviakov: <https://orcid.org/0000-0002-0714-8927>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках конкурса 2018–2020 гг. на получение стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам.

Financing. The work was carried out within the framework of the contest in 2018–2020 for the scholarship of the President of the Russian Federation to young scientists and post-graduate students.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.01.2018. **Принята к публикации:** 15.02.2018.

Article received: 12.01.2018. **Accepted for publication:** 15.02.2018.